

# İnflamatuvar barsak hastalıkları aktivitesi ile serum neopterin düzeyi arasındaki ilişki

Relationship between serum neopterin levels and inflammatory bowel diseases activity

Ibrahim ERTUĞRUL<sup>1</sup>, Ömer Faruk YOLCU<sup>1</sup>, Salih CESUR<sup>2</sup>, Ülkü DAĞLI<sup>1</sup>, Ömer BAŞAR<sup>1</sup>, İlhami YÜKSEL<sup>1</sup>, Başak ÇAKAL<sup>1</sup>, Yasemin Ö. ÖZİN<sup>1</sup>, Mehmet İBİŞ<sup>1</sup>, Hilmi ATASEVEN<sup>1</sup>, Bilge TUNÇ<sup>1</sup>, Aysel ÜLKER<sup>1</sup>, Nurgül ŞAŞMAZ<sup>1</sup>

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği<sup>1</sup>, Ankara

Ankara Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği<sup>2</sup>, Ankara

**Giriş ve amaç:** İnflamatuvar barsak hastalıkları aktivasyon ve remisyon ile giden ve etiyojisi bilinmeyen kronik intestinal hastalıklardır. Aktiviteyi belirlemek inflamatuvar barsak hastalığında tedavinin düzenlenmesi ve prognozu göstermesi açısından büyük önem taşır. Aktiviteyi belirlemek için halen ortak bir konsensus oluşmamıştır. Neopterin interferon-gammanın stimülasyonu ile monosit-makrofajlardan salınan düşük molekül ağırlıklı bir üründür, in vivo hücrel aktivasyon derecesi hakkında fikir verir. Bu çalışmada crohn hastalığı ve ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesi ile serum neopterin düzeyi arasındaki ilişkinin varlığını araştırmayı amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Hastanemiz İnflamatuvar Barsak Hastalığı Polikliniği'nde takip edilen 61 ülseratif kolit (21 kadın, 40 erkek) ve 27 crohn hastalığı (9 kadın, 18 erkek) toplam 88 inflamatuvar barsak hastalığı olan hasta ve 52 sağlıklı birey (22 kadın, 30 erkek) çalışmaya dahil edildi. Serum neopterin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Serum neopterin düzeyi 10 nmol/l üzeri değerler pozitif kabul edildi. Başka bir sistemik infeksiyonu ve malignitesi olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. İstatistiksel değerlendirmede One-Way ANOVA, Pearson correlation analysis test, Fisher exact test, Mann Whitney-U test and student's test kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Ülseratif kolit hastalarının 32'si (%52.5) aktif, 29'u (%47.5) remisyonda idi. Crohn hastalığı olan hastaların 11'i (%40.7) aktif, 16'ı (%59.3) remisyonda idi. Yaş ortalaması ülseratif kolitte  $42.1 \pm 12.9$  yıl, crohn hastalığında  $42.8 \pm 12.8$  yıl, kontrol grubunda ise  $40.1 \pm 12.9$  yıl idi. Ortalama hastalık süresi ülseratif kolitte 51.2 ay, crohn hastalığında 60.3 ay idi. Bu çalışmada aktif ve remisyon-daki ülseratif kolit hastalarında serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0.041$ ). Ülseratif kolit hastalarında klinik durumlardan kanlı dışkılama, mukuslu dışkılama ve yüksek ateş ile serum neopterin düzeyi arasında ve ayrıca endoskopik aktivite indeksi ile serum neopterin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla  $p=0.04$ ,  $p=0.023$ ,  $p=0.021$ ,  $p=0.033$ ). Crohn hastalığında ise aktivasyon ile serum neopterin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ( $p=0.549$ ). **Sonuç:** Sonuç olarak bu bulgular serum neopterin düzeyinin ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesini gösteren biyokimyasal bir parametre olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Neopterin, inflamatuvar barsak hastalığı, crohn hastalığı, ülseratif kolit

**Background/aims:** The etiology of inflammatory bowel diseases, chronic intestinal diseases characterized by remissions and activation periods, is still unknown. Identification of the active period is important because it guides the therapy and point out the prognosis. To date, there is still a lack of agreement on determining the active state. Neopterin is produced in monocytes/macrophages primarily upon stimulation with interferon-gamma. It is a marker associated with cell-mediated immunity. The aim of this study was to investigate the role of serum neopterin levels in Crohn's disease and ulcerative colitis disease activity. **Materials and methods:** Sixty-one patients with ulcerative colitis (21 female, 40 male) and 27 patients with Crohn's disease (9 female, 18 male) who were followed up at Türkiye Yüksek İhtisas Hospital were enrolled into the study. Fifty-two healthy controls (22 female, 30 male) were also enrolled. Neopterin is measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum levels  $>10$  nmol/L are regarded as elevated. Patients with malignancy and systemic infectious diseases were not included in the study. For statistical analysis, one-way ANOVA, Pearson correlation analysis test, Fisher's exact test, Mann-Whitney U test and Student's test were used. Significance was established at  $p < 0.05$ . **Results:** In the ulcerative colitis group, 32 (52.5%) patients were active and 29 (47.5%) were inactive. In the Crohn's disease group, 11 (40.7%) patients were active and 16 (59.3%) were inactive. The mean ages of patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and healthy controls were  $42.1 \pm 12.9$ ,  $42.8 \pm 12.8$  and  $40.1 \pm 12.9$ , respectively. Neopterin levels were significantly increased in patients with active ulcerative colitis compared with those in remission ( $p=0.041$ ). A statistically significant increase was found in three of the clinical activity parameters: stools with blood and mucus, fever, and endoscopic activity index ( $p=0.04$ ,  $p=0.023$ ,  $p=0.021$ ,  $p=0.033$ , respectively). No similar correlation was observed in the Crohn's disease group ( $p=0.549$ ). **Conclusions:** We suggest using serum neopterin levels as an additional marker to the traditional activity markers in active ulcerative colitis.

**Key words:** Neopterin, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis

## GİRİŞ

Gastrointestinal kanalda tekrarlayan immün aktivasyon ve inflamasyon ile karakterize olan inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), bugün için bilinmezliğini koruyan, genetik-immün-infeksiyöz faktörlerin tetiklediği kronik hastalıklar olarak tanımlanabilir (1). İBH'da aktiviteyi belirlemek tedavinin düzenlenmesi ve prognozu göstermesi açısından büyük önem taşır. İBH'da hastalık aktivitesini belirlemek için halen ortak bir konsensus oluşturulamamıştır.

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) aktivasyon ve remisyonlarla seyredir. ÜK'de aktivite klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulgulara dayanılarak tayin edilmektedir. CH'da hastalığın aktivite seyrini değerlendirmek güçtür. 'Crohn hastalığı aktivite indeksi' (CDAI) hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir indekstir (2-4). İdeal olarak bir hastalığın belirteci o hastalığa spesifik olmalı, hastalığın aktivitesini yansıtmalı ve son olarak da klinik olarak şüphelenildiğinde kolaylıkla ölçülebilir olmalıdır. Neopterin (NP) seviyeleri, ucuz ve kolay bir yöntem olan ELISA (Enzim-Bağlı-İmmün Asay) ile ölçülebilmektedir.

NP, pteridin sınıfına ait pyrazino (2,3-d) pirimidin bileşiği olup sadece canlı hücreler tarafından üretilir. Guanozin trifosfattan oluşan NP, lenfosit kaynaklı interferon-gamma etkisi altında stimüle makrofajlar tarafından oluşturulur. NP'nin hücre aracılıklı immün reaksiyonların aktivasyonunda sensitif bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden değişik vücut sıvılarında NP konsantrasyonunun belirlenmesi T lenfosit ve makrofajları içine alan çeşitli hastalıklarda tanısal değere sahiptir (5).

Artmış NP konsantrasyonları yoğun monosit/makrofaj aktivitesinin görüldüğü hastalıklarda izlenir. Hücrel immünitinin aktivasyonu ile ilişkili viral enfeksiyonlar, transplantasyon komplikasyonları, tümörler ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli klinik durumlarda serum NP düzeyinde artış görüldüğü bilinmektedir. Vücut sıvılarında NP ölçümü hücrel immün yanıtın mevcut durumu hakkında bilgi sağlar ve sıklıkla hastalığın progresyonunu öngörmeye yardımcı olur. Farklı birçok hastalıkta yaklaşık 20 yıldır araştırılan bir molekül olmasına rağmen, NP'nin İBH ile olan ilişkisi üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır (6-14).

Bu çalışmada CH ve ÜK hastalarında hastalık aktivitesi ile serum NP düzeyi arasındaki ilişkinin

olup olmadığını güncel literatürler eşliğinde araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya hastanemiz İnflamatuvar Barsak Hastalığı Polikliniği'nde takip edilen 61 ÜK, 27 CH olmak üzere toplam 88 hasta ve kontrol grubu olarak da 52 sağlıklı birey dahil edildi. ÜK hastalarının 21'i kadın, 40'ı erkek idi. CH'ı olanların 9'u kadın 18'i erkek idi. Kontrol grubuna 22 kadın, 30 erkek sağlıklı birey çalışmaya alındı. ÜK hastalarının yaş ortalaması  $42.1 \pm 12.9$  yıl, CH'nın yaş ortalaması  $42.8 \pm 12.8$  yıl idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $40.1 \pm 12.9$  yıl idi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların tanıları klinik, endoskopik, radyolojik ve histolojik olarak doğrulanmıştı. Hastalık lokalizasyonları kolonoskopi ve/veya radyolojik olarak (kolon grafisi, ince barsak pasaj grafisi) ile saptandı.

Hastaların karın ağrısının olup olmadığını, ateş, kilo kaybı ve günlük dışkılaması (kanlı, mukuslu dışkılama olup olmaması, dışkının kıvamı) sorgulandı. Hemoglobin, lökosit, trombosit, C reaktif protein, sedimentasyon, fibrinojen, albumin düzeylerine bakıldı. Hastaların sol kolonoskopileri yapıldı. Endoskopik aktivite indeksleri kaydedildi. CH'larına ayrıca tüm batin ultrasonografisi yapıldı. CH'larının CDAI indeksleri hesaplandı.

Başka bir sistemik enfeksiyonu ve malignitesi olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Hastanemiz İBH polikliniğinde takip edilen hastalardan muayeneden hemen sonra en az 5 ml venöz kan örnekleri alındı. Ayrıca sağlıklı kontrol grubundaki kişilerden de uygun şartlarda venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 10.000 rpm/dak ile 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Serumları ayrılıp çalışma gününe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Numunelerin toplanması ve saklanması aşamalarında ışıktan sürekli olarak korundu.

NP düzeyleri üretici firmanın (IBL, Hamburg, Germany) önerileri doğrultusunda ELISA yöntemiyle ölçüldü. Numuneler Refik Saydam Hıfzısıhha Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. NP düzeyi 10 nmol/l üzeri değerler pozitif kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme, SPSS versiyon 10.01'de One-Way ANOVA ve korelasyon testi, Pearson, Fisher exact test, Mann Whitney-U testi ve student's t testleri kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 1.** İBH ve kontrol grubunun demografik verileri

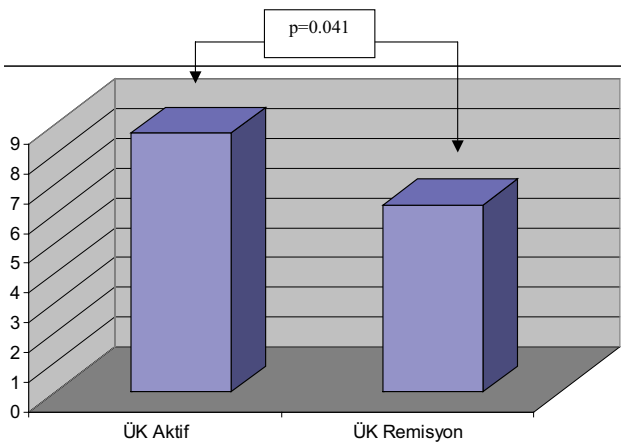
	Kontrol Grubu (n = 52)	Ülseratif kolit (n = 61)	Crohn hastalığı (n = 27)
Yaş (yıl)	40.1±1.7	42.3±1.3	40.1±1.7
Cinsiyet			
Erkek	%65.3	%65.6	%66.7
Kadın	%34.7	%34.4	%33.3
Lokalizasyon		%32.7 Pankolit %31.1 Sol %36.1 Distal	%22.2 Kolit %59.3 İleokolit %18.5 İleit %66.7 İnflamatuvar %14.8 Stenozan %18.5 Penetran
Hastalığın davranışı			
Aktif		32 (%52.5)	11 (%40.7)
Remisyon		29 (%47.5)	16 (%59.3)
Hastalık süresi (ay)		51.2	60.3

## BULGULAR

Hastalar ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 1’de belirtilmiştir.

88 İBH’nın 74’ünde (%84.1) serum NP düzeyi negatif saptandı. 14’ünde (%15.9) serum NP düzeyi pozitif saptandı. 52 Kontrol grubun 45’inde (%86.5) serum NP düzeyi negatif saptandı. 7’sinde (%13.5) serum NP düzeyi pozitif saptandı ( $\chi^2=0.154$ ;  $p=0.695$ ).

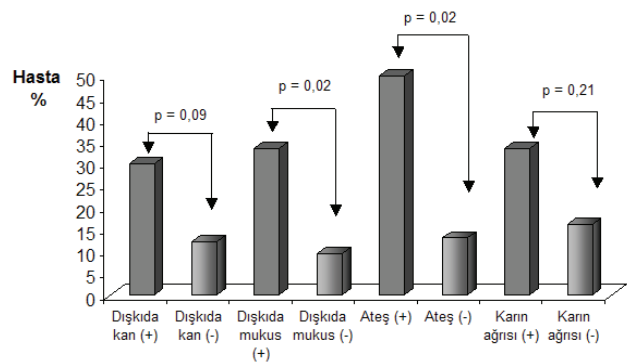
61 ÜK hastasının 50’sinde (%82) serum NP düzeyi negatif saptandı. 11’inde (%18) serum NP düzeyi pozitif saptandı. 27 CH olan hastanın 24’ü (%88.9) serum NP düzeyi negatif saptandı. 3’ünde (%11.1) serum NP düzeyi pozitif saptandı. 52 kontrol grubun 45’inde (%86.5) serum NP düzeyi negatif saptandı. 7’sinde (%13.5) serum NP düzeyi pozitif saptandı ( $\chi^2=0.857$ ;  $p=0.652$ ).



**Şekil 1.** Aktif ve remisyonunda ÜK hastalarında ortalama serum NP düzeyi

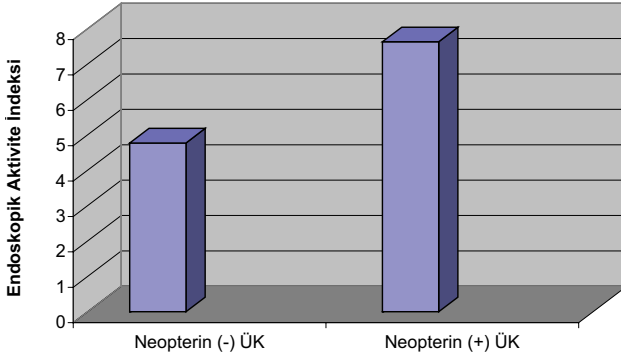
Aktif ÜK hastalarında ortalama serum NP düzeyi 8.72 (±4.13) idi. Remisyonunda ÜK hastalarında ise ortalama serum NP düzeyi 6.29 (±1.86) idi. Aktif ve remisyonundaki ÜK hastalarında serum NP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu ( $p=0.041$ ) (Şekil 1).

61 ÜK hastasının 41’inde dışkıda kan yoktu. Bunların 5’inde (%12.2) serum NP düzeyi pozitif saptandı. 20’sinde dışkıda kan vardı. Bunların 6’ında (%30) serum NP düzeyi pozitif saptandı ( $\chi^2=2.88$ ;  $p=0.04$ ). 61 ÜK hastasının 42’sinde dışkıda mukus yoktu. Bunların 4’ünde (%9.5) serum NP düzeyi pozitif saptandı. 18’inde dışkıda mukus vardı. Bunların 6’ında (%33.3) serum NP düzeyi pozitif saptandı ( $\chi^2=5.14$ ;  $p=0.023$ ). 61 ÜK hastasının 54’ünde yüksek ateş yoktu. Bunların 7’sinde (%13) serum NP düzeyi pozitif saptandı. 6’sında yüksek ateş vardı. Bunların 3’ünde (%50) serum NP düzeyi pozitif saptandı ( $\chi^2=5.33$ ;  $p=0.021$ ). Kanlı dışkılama, mukuslu dışkılama ve yüksek ateş ile serum NP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki mevcut. 61 ÜK hastasının 50’sinde karın ağrısı yoktu. Bunların 8’inde (%16) serum NP düzeyi pozitif saptandı. 9’sında yüksek ateş vardı. Bunların 3’ünde (%33.3) serum NP düzeyi pozitif saptandı ( $\chi^2=1.51$ ;  $p=0.219$ ) (Şekil 2). Vaka sayısının azlığından dolayı karın ağrısı ile serum NP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamadı. Vaka sayısı arttığında serum NP pozitifliği ile istatistiksel anlamlılık artması beklenirdi.



**Şekil 2.** ÜK hastalarında klinik semptomlarla serum NP düzeyi arasındaki ilişki

Serum NP düzeyi negatif olan ÜK hastalarında endoskopik aktivite indeksi ortalaması 4.77 (±3.60) idi. Serum NP düzeyi pozitif olan ÜK hastalarında endoskopik aktivite indeksi ortalaması 7.63 (±4.61) idi. ÜK hastalarında serum NP düzeyi



**Şekil 3.** Serum NP düzeyi negatif ve pozitif olan ÜK hastalarında endoskopik aktivite indeksinin karşılaştırılması

yi ile endoskopik aktivite indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.033$ ) (Şekil 3).

27 CH olan hastanın 16'sı remisyonda idi. Bunların 1'inde (% 6.3) serum NP düzeyi pozitif saptandı. 11'i aktif idi. Bunların 2'inde (%18.2) serum NP düzeyi pozitif saptandı ( $p=0.549$ ). CH'da aktif ve remisyondaki hastalar arasında aktivite açısından serum NP düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada aktif ve remisyondaki ÜK hastalarında serum NP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu. ÜK hastalarında klinik durumlardan kanlı dışkılama, mukuslu dışkılama ve yüksek ateş ile serum NP düzeyi arasında ve ayrıca endoskopik aktivite indeksi ile serum NP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. CH'da ise aktivasyon ile serum NP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Bu veriler göz önünde bulundurularak serum NP düzeyinin ÜK hastalarında hastalık aktivitesini gösteren biyokimyasal bir parametre olabileceği söylenebilir.

İBH aktivasyonunu tespit etmede daha önce yapılan çalışmalardan Niederwieser ve arkadaşları tarafından 25 ÜK hastasında idrar NP düzeyine bakılmış. ÜK aktivasyonunda NP ekskresyonunun klinik izlemde kullanılabilmesi, aktivasyonu gösteren parametre olabileceği vurgulanmıştır (6). Bu çalışmayı destekler şekilde, Tilg ve arkadaşlarının 52 İBH'da, Forrest ve arkadaşlarının ise 12 İBH'da hastalık aktivitesini göstermesi bakımından serumda NP düzeyi ile arasında anlamlı bir sonuç elde etmişlerdir (7, 8). Bunun aksine, Propst ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 80 İBH

hastasında serum NP düzeyine bakmışlar. CH aktivasyonunda serum NP düzeyi ile anlamlı bir ilişki saptanmış olmasına rağmen, ÜK'de hastalık aktivitesi ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda ise ÜK klinik ve endoskopik aktivitesi ile serum NP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Yaptığımız çalışmada CH'da ise aktivasyon ile serum NP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye saptanmadı. Bu çalışmamıza benzer olarak Konecny ve arkadaşları da 25 CH'ında baktıkları serum NP düzeyi ile aktivasyon arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır (10). Fakat başka üç çalışmada ise biri idrar NP ekskresyonu diğer ikisi serum NP düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile paralel olarak arttığı saptanmıştır (11-13).

Reibnegger ve arkadaşlarının CDAI yerine basit üçlü aktivite indeksini önermişlerdir. 35 CH'ında hastalık aktivasyonu açısından idrar NP ekskresyonu ölçülmüş. CH'da klinik aktiviteyi kolayca ölçülebilen basit üçlü test "5 X (50 - Hct) + dışkılama sıklığı + (NP/10)" şeklinde formüle etmişlerdir. Böylece CDAI hesaplarken 8 parametre kullanmanın yerine sadece üç parametre kullanılarak basit bir şekilde klinik aktivitenin hesaplanabileceği önerilmiştir (14).

NP, monosit ve makrofajlarından interferon-gamma aracılığıyla salınan, biyolojik fonksiyonu tam olarak anlaşılammış, kendisine özgü bir reseptörü olmayan bir maddedir. Artmış NP konsantrasyonları yoğun monosit, makrofaj aktivitesinin görüldüğü hastalıklarda izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli klinik durumlarda vücut sıvılarında anormal NP konsantrasyonları olduğu gösterilmiştir. Vücut sıvılarında NP ölçümü hücrel immun yanıtın mevcut durumu hakkında bilgi sağlar ve sıklıkla hastalığın progresyonunu öngörmeye yardımcı olur.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda genetik, çevresel, immünolojik ve infeksiyöz nedenler üzerinde durulmuş ancak genel olarak CH ve ÜK hastalıklarının etyolojisinin multifaktöriyel olduğu kanaati değişmemiştir. Spesifik olmayan immüno-supressif ajanlarla terapötik cevapların alınması ve birçok inflamatuvar yolun aktivasyonu, bu hastalıkların etyopatogenesinde immünolojik faktörlerin rol oynadığına işaret etmektedir. Ancak hastalığı başlatan ve devam ettiren uyarının ne olduğu halen spekülasyonların ötesine gide-memiştir.

İBH'da temel patofizyolojik mekanizmanın yardımcı T hücreleri 1 (Th 1) ve yardımcı T hücreleri 2 (Th 2) lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler ile antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması olduğu düşünülmektedir. Th 1 hücreleri inflamatuvar yanıtta abartılı olarak artar ve bu yanıtın süregenliğini sağlayan proinflamatuvar sitokinleri, Th2 hücreleri ise inflamasyonu azaltan antiinflamatuvar sitokinleri salgırlar. CH'da selektif olarak Th 1 lenfositler aktive olur. IL-2 ve interferon-gamma yapımını sağlar. ÜK'da ise Th 2 lenfosit sitokinleri artar (15).

Barsak epitelinin iltihabi olayları başlatmaktaki rolü; bir taraftan antijen sunan hücre olarak antijeni major histokompatibilite kompleksi aracılığıyla T hücrelerine sunmak, diğer taraftan da antijenler aracılığıyla uyarılan sitokin, kemokin ve diğer proinflamatuvar maddelerin meydana getirdiği inflamasyonu yaymaktır. İBH'da barsak epitel hücreleri antijen sunan hücre olarak görev yaptığında normal insanlardakinin aksine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelmektedir. Aktive olmuş fagositik hücreler, lenfositler ve terminal kompleman fragmanları hücre nekrozuna yol açar. Matriks proteini hasar görür. Ödem gelişir. İnterferon-gamma, villöz atrofi ve kript hiperplazisi yapar. LTB4, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile nötrofil ve makrofaj kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri; protein, karbonhidrat, hyalüronik asit ve müsin degrade eder ve lipid peroksidasyonu yaparlar (16, 17).

Aktif durumdaki T-helper hücrelerinden salınan interferon-gamma, makrofajların NP üretip, vücut sıvılarına bırakmalarına yol açmaktadır. NP konsantrasyonu ile bu hücrelerin hidrojen peroksit üretimi arasında da yakın ilişki bulunmaktadır. Böylece NP seviyesi ile, bağışıklık sisteminin aktivasyonu nedeniyle oluşan oksidatif stres değerlendirilebilmektedir. NP seviyesinin T-hücre proliferasyonundan 3 gün, antikor üretiminden de 1 hafta önce yükseldiği bilinmektedir. NP bu özellikleri nedeniyle, hem hücresel bağışıklık yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olmakta, hem de bağışıklık sistemi ile ilişkili olan hastalıkların tanı ve takibinde kullanılabilir (18).

İBH olan hastalardaki serum ve/veya idrar NP düzeylerindeki artışına ait yukarıda belirttiğimiz birkaç çalışma mevcuttur. Ancak farklı birçok hastalıkta yaklaşık 20 yıldır araştırılan bir molekül olmasına rağmen, NP'nin İBH ile olan ilişkisi üzerine yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Serum NP düzeyinin ÜK'da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesindeki gerçek rolünün ortaya konulması ve bu hastalarda gözlenen immün aktivasyonun mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için diğer biyokimyasal parametrelerle karşılaştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, aktif ÜK hastalarında serum NP düzeylerinin yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Bu durum ÜK'de hastalık aktivitesini belirlemede serum NP düzeyinin bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Fakat CH'da aktivasyon ile serum NP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Hugot JP, Zouali H, Lesage S, et al. Etiology of the inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14: 2-9.
2. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminoalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-6.
3. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis: Final Report on Therapeutic Trial. *BMJ* 1955; 2: 1041.
4. Best WR, Becketl JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
5. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res*. 2003; 52: 313-21.
6. Niedwieser D, Fuchs D, Hausen A, et al. Neopterin as a new biochemical marker in the clinical assessment of ulcerative colitis. *Immunobiology* 1985; 170: 320-26.
7. Tilg H, van Montfrans C, van den Ende A, et al. Treatment of Crohn's disease with recombinant human interleukin 10 induces the proinflammatory cytokine interferon gamma. *Gut* 2002; 50: 191-5.
8. Forrest CM, Youd P, Kennedy A, et al. Purine, kynurenine, neopterin and lipid peroxidation levels in inflammatory bowel disease. *J Biomed Sci* 2002; 9: 436-442.
9. Propst A, Propst T, Herold M, et al. Interleukin-1 receptor antagonist in differential diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 1031-6.
10. Konecny M, Ehrmann J, Bartek J, et al. The level of neopterin in blood serum as one of the possible prognostic markers of Crohn's disease activity. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1996; 140: 47-8.
11. Judmaier G, Meyersbach P, Weiss G, et al. The role of neopterin in assessing disease activity in Crohn's disease: classification and regression trees. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 706-11.
12. Reimund JM, Arondel Y, Escalin G, et al. Immune activation and nutritional status in adult Crohn's disease patients. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 424-31.
13. Reimund JM, Hirth C, Koehl C, Baumann R, Duclos B. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease. A possible relationship. *Clin Nutr* 2000; 19: 43-8.

## İnflamatuvar barsak hastalığında neopterin düzeyi

14. Reibnegger G, Bollbach R, Fuchs D, et al. A simple index relating clinical activity in Crohn's disease with T cell activation: hematocrit, frequency of liquid stools and urinary neopterin as parameters. *Immunobiology* 1986; 173: 1-11.
15. Iris Doton, Lloyd Mayer: Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Current opinion in Gastroenterology* 2002; 18: 421-7.
16. Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 344: 859-61.
17. Williams JG, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1990; 31: 187-93.
18. Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 161-7.